【企画セッション】欠測のあるデータにおける主解析の検討

(3)Proc GEE による wGEE 法を用いた連続量経時データの解析

駒嵜弘[1)2)], 土居正明[1)3)], 横山雄一[1)4)], 鵜飼裕之[1)5)], 藤原正和[1)6)]
1)日本製薬工業協会 医薬品評価委員会　データサイエンス部会　タスクフォース4
欠測のあるデータの解析検討チーム,
2) マルホ株式会社, 3) 東レ株式会社, 4) 持田製薬株式会社,
5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 6) 塩野義製薬株式会社

【Planning session】Study to the candidates for the primary analysis for the longitudinal data with missing observations.

Continuous longitudinal data analysis by wGEE using Proc GEE

Hiroshi Komazaki[1)2)], Masaaki Doi[1)3)], Yuichi Yokoyama[1)4)],
Hiroyuki Ugai[1)5)], Masakazu Fujiwara[1)6)]
1) The team for statistical analysis of data analysis with missing data, task force 4, data science expert committee, drug evaluation committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association,
2) Maruho Co, Ltd., 3) Toray Industries, Inc., 4) Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.,
5) Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., 6) Shionogi & Co., Ltd.

要旨：

Mallinckrodt (2013)では，efficacy を主要な estimand とし，欠測メカニズムがMARであるデータに対する主解析の候補として，MMRM，MI，wGEEが挙げられた．土居ら(2014)・横山ら(2015)のシミュレーション結果から，wGEE法のαエラーはインフレしており，検出力はMMRMやMIより劣った結果となった．しかし，原因は明確には判明しておらず，十分な性能評価ができているとはいえない．また，土居ら(2014)・横山ら(2015)では，wGEE法による解析はmissingdata.org.ukで公開されているマクロを用いたが，SAS 9.4 よりPROC GEEが評価版で使用可能となった．以上を受けて，本発表ではwGEE法の実行方法を確認し，使用上の注意を述べると共に，土居ら(2014)・横山ら(2015)で解析したシミュレーションデータに対して再度解析を行い，wGEE法のより詳細な性能評価を行う．

キーワード：wGEE法・Proc GEE・IPW・モデルの誤特定・MAR

発表構成

1. 背景・目的と準備
2. wGEE法の理論の概説
3. Proc GEEの使い方
4. 過去に検討したシミュレーションデータの再解析 (BY PROC GEE)
5. まとめと今後の展望

1. 背景・目的と準備

過去のシミュレーション結果（土居ら, 2014;横山ら, 2015）に対する疑問

- MMRM, MI, wGEEの3つの中ではwGEEの性能が悪かった.
  - αエラー，検出力，MSE（計画された最終時点での群間差）
- 理論上，wGEE推定量は（一定の条件下で）一致性等が担保されるはず.
  - 解析モデルの特定が不十分？
    - wGEE法はmissingdata.org.ukのマクロを使用.

背景：SASの進展

- SAS/STAT 13.2 (SAS 9.4)では，Proc GEEが評価版で使用可能(SAS/STAT 13.2 User's Guide)
  - wGEE法による解析が，プロシジャで可能
  - 重みのつけ方など，missingdata.org.ukのマクロにはないオプションの使用が可能
  - 評価版のため，注意点も多い

本発表の目的

① Proc GEEの使い方を紹介し，注意点を示す

② 過去に検討したシミュレーションデータを再解析し，wGEE法の性能をより詳細に評価する

2つのモデル

$$f(\mathbf{Y}_i, \mathbf{R}_i \mid \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\psi}) = f(\mathbf{Y}_i \mid \boldsymbol{\theta}) \cdot f(R_i \mid \mathbf{Y}_i, \boldsymbol{\psi})$$

※パラメータが分離していることは仮定

・<u>応答変数モデル</u>

$$f(\mathbf{Y}_i \mid \boldsymbol{\theta})$$

←MMRMでは多変量正規分布を仮定.
wGEE法ではもう少し緩められる.

・<u>観測確率モデル</u>

$$f(\mathbf{R}_i \mid \mathbf{Y}_i, \boldsymbol{\psi})$$

←MMRMではモデリング不要(MARを仮定).
wGEE法ではモデリングが必要.

2. WGEE法の概説
2-1 GEE法の理論

GEE法(Liang and Zeger, 1986; Zeger and Liang, 1986)の概説

$$S(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i^o)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

推定方程式

$$S(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{0}$$

Generalized Estimating Equation (GEE)

→ GEEを用いた推定方法がGEE法

1次のモーメント

$$E[\mathbf{Y}_i^o|\mathbf{X}_i^o] = \boldsymbol{\mu}_i^o \qquad \boldsymbol{\mu}_i^o = \begin{pmatrix} \mu_{i1} \\ \vdots \\ \mu_{in_i} \end{pmatrix}$$

$$\underline{g(\mu_{ij})} = \mathbf{X}_{ij}'\boldsymbol{\beta}$$

リンク関数

※観測データのみ対象

2次のモーメント

$$V[Y_{ij}] = \phi \cdot v(\mu_{ij})$$

ϕ :dispersion parameter

$$\mathbf{V}_i^o = \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}\mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha})(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}$$

◎最尤法：分布を完全に特定 → 尤度関数 → 推定方程式
◎GEE法：1,2次のモーメントだけ特定 → (擬似尤度) → 推定方程式

$$\mathbf{V}_i^o = \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}\mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha})(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}$$ の内訳

分散 $\mathbf{A}_i^o = \mathrm{diag}(v(\mu_{i1}), \cdots, v(\mu_{in_i}))$ **相関** $\mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha})$:作業相関行列

例1）
$$\mathbf{A}_i^o = \begin{pmatrix} \sigma^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma^2 \end{pmatrix} \qquad \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) = \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{V}_i^o = \phi \begin{pmatrix} \sigma & 0 & 0 \\ 0 & \sigma & 0 \\ 0 & 0 & \sigma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma & 0 & 0 \\ 0 & \sigma & 0 \\ 0 & 0 & \sigma \end{pmatrix} = \phi\sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 \end{pmatrix}$$

例2）
$$\mathbf{A}_i^o = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^2 \end{pmatrix} \qquad \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) = \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{V}_i^o = \phi \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \alpha \\ \alpha & 1 & \alpha \\ \alpha & \alpha & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3 \end{pmatrix} = \phi \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \alpha\sigma_1\sigma_2 & \alpha\sigma_1\sigma_3 \\ \alpha\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 & \alpha\sigma_2\sigma_3 \\ \alpha\sigma_1\sigma_3 & \alpha\sigma_2\sigma_3 & \sigma_3^2 \end{pmatrix}$$

SASによるGEE法の解析

- Proc GENMODで可能

- Proc GEEでも可能
  - missmodel ステートメントがなければ，通常のGEE法.

2. WGEE法の概説
2-2 WGEE法の理論

GEE法 から wGEE法へ

- 欠測の影響を考慮できるよう，GEE法を改良したい.
  - 応答変数モデルの平均構造の特定が正しく，MAR + 観測確率モデルの特定が正しい場合，いくつかの正則条件などのもとで推定の一致性を持つ(Fitzmaurice *et al.*, 2008 Ch3 など参照).
  - 単調な欠測を仮定.

★wGEE (weighted GEE) 法

(Robins *et al.* ,1995; Fitzmaurice *et al.*, 1995)

◎IPW（Inverse Probability Weighted）法を利用.

→ 確率の逆数で重み付け (Appendix A参照).

2種類の重み

- 重みの種類

◎OS (Observation Specific)
・被験者・時点ごとに1つずつの重み

◎SS (Subject Specific)
・1被験者に1つの重み

- どちらの重みでも，MARで観測モデルの特定が正しい場合，パラメータの一致推定が可能（Preisser, 2002）.
- Proc GEE
  - OSとSSの両方対応.
- missingdata.org.uk のマクロ”%WGEE”
  - SSのみ（Proc GENMODで実行するため）.

wGEE法の推定方程式(OS)

（Robins *et al.* , 1995）

wGEE法：確率の逆数で重みをつけたGEE法

$$S_{os}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial \boldsymbol{\mu}_i'}{\partial \boldsymbol{\beta}} \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{W}_i (\mathbf{Y}_i - \boldsymbol{\mu}_i)$$

推定方程式

$$S_{os}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{0}$$

重み（対角行列）.

→ 被験者・時点ごとに1つずつ

$$\mathbf{V}_i = \phi \mathbf{A}_i^{\frac{1}{2}} \mathbf{R}(\boldsymbol{\alpha}) \mathbf{A}_i^{\frac{1}{2}}$$

※欠測データも推定方程式に含まれる

⇒ 対応する重みが 0 になるため,
欠測データは未知でよい.

wGEE法の推定方程式(SS)

(Fitzmaurice *et al*., 1995)

wGEE：確率の逆数で重みをつけたGEE

$$S_{ss}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \boxed{w_i(ss)} \cdot \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial \boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i^o)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

推定方程式

$$S_{ss}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{0}$$

重み（定数）

⇒ 被験者ごとに1つずつ

GEEの被験者 i の式に重み $w_i(ss)$

$$\mathbf{V}_i^o = \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}$$

wGEE法の重み計算

- 観測確率のモデル化 → 重みの算出，が必要.
- Proc GEEでは，観測確率モデルはロジスティックモデルのみ使用可能.

$$\lambda_{ij} = Pr(R_{ij} = 1 \,|\, R_{i,j-1} = 1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) \qquad (2 \le j \le n-1)$$
$$\lambda_{i1} = Pr(R_{i1} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)$$

$$\mathrm{logit}(\lambda_{ij}) = \mathbf{Z}'_{ij}\boldsymbol{\gamma}$$

$\mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i$ の一部を使用.

★1時点前だけ条件付ければよいことは，Appendix Bで検討.

  - 観測確率モデルが「正しく特定」されることが，推定の一致性に極めて重要.
  - ロジスティックモデルは理論上は「選択肢の1つ」正しいとは限らない.
- OS, SS 共にロジスティック回帰の当てはめまでは同じ.
  - 「何の確率の逆数を重みにするか」が異なる.

OSの重み

$$S_{os}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial \boldsymbol{\mu}_i'}{\partial \boldsymbol{\beta}} \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{W}_i \left(\mathbf{Y}_i - \boldsymbol{\mu}_i\right)$$

OS

$$w_{ij}(os) = \frac{1}{Pr(R_{ij} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)}$$

「被験者・時点ごとの観測確率」の逆数

$$\mathbf{W}_i = \begin{pmatrix} R_{i1} \cdot w_{i1}(os) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & R_{i2} \cdot w_{i2}(os) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & R_{in} \cdot w_{in}(os) \end{pmatrix}$$

ここで，$Pr(R_{ij} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) = \lambda_{ij} \cdot \lambda_{i,j-1} \cdots \lambda_{i2} \cdot \lambda_{i1}$

が成り立つので，

$$w_{ij}(os) = \frac{1}{\lambda_{ij} \cdots \lambda_{i1}}$$

（計算の詳細は Appendix C）

SSの重み

$$S_{ss}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} w_i(ss) \cdot \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial \boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i^o)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

SS

$$w_i(ss) = \begin{cases} \dfrac{1}{Pr(R_{i,D_i} = 0, R_{i,D_i-1} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)} & (D_i \leq n) \\ \dfrac{1}{Pr(R_{i,n} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)} & (D_i = n+1) \end{cases}$$

脱落する時点での脱落確率 or 完了する確率（1人1つ）

$$\begin{cases} Pr(R_{i,D_i} = 0, R_{i,D_i-1} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) = (1 - \lambda_{i,D_i})\lambda_{i,D_i-1} \cdots \lambda_{i1} \\ Pr(R_{i,n} = 1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) = \lambda_{in} \cdots \lambda_{i1} \quad (D_i = n+1) \end{cases} \quad (D_i \leq n)$$

より，

$$w_i(ss) = \begin{cases} \dfrac{1}{(1 - \lambda_{i,D_i})\lambda_{i,D_i-1} \cdots \lambda_{i1}} & (D_i \leq n) \\ \dfrac{1}{\lambda_{in} \cdots \lambda_{i1}} & (D_i = n+1) \end{cases}$$

wGEE法の推定方法（$\boldsymbol{\beta}$の推定）

1. 観測確率 λ_{ij} に対してロジスティックモデル $\mathrm{logit}(\lambda_{ij}) = \mathbf{Z}'_{ij}\boldsymbol{\gamma}$ を当てはめ，$\boldsymbol{\gamma}$ を推定し，それを用いて λ_{ij} を時点ごとに推定する.

2. 推定された λ_{ij} を用いて重み $w_{ij}(os), w_i(ss)$ を推定する.

3. 推定方程式 $S_{os}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{0}$ もしくは $S_{ss}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{0}$ を解き，パラメータ推定値 $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ を求める.

wGEE法と最尤法の比較

- 最尤法
  - 応答変数の分布を特定 → 尤度関数を構成
  - MARの欠測に対して，Selection Modelを用いれば推定の一致性は保証される（連続値の場合のMMRMなど）
- wGEE法
  - 応答変数の1次のモーメント（リンク関数・共変量）は正しい特定が必要
  - 応答変数の2次のモーメント（の相関構造）は誤特定しても，パラメータ推定の一致性は保証される（一致性の十分条件は Fitzmaurice *et al.*,2008 Ch3など参照）.
  - MARの欠測のとき，観測確率モデルの特定が正しければ 一致性は成り立つ

SASによるwGEE法の実行

- Proc GENMODで一部は可能
  - SS : 可能, OS : 一部可能（作業相関構造が独立のとき）
  - missingdata.org.uk の %WGEE マクロは GENMOD 使用

◎ Appendix Dで詳細を検討.

- Proc GEEでも可能
  - missmodelステートメントで観測確率モデルを指定すれば，wGEE法
  - OS・SS どちらも可能

これまでのまとめ

- wGEE法で特定すべきもの
  - 観測確率モデル（Proc GEEではロジスティックモデルのみ）
    - 共変量
  - 応答変数モデル
    - 重み：OS or SS
    - 平均構造：リンク関数・共変量
    - 分散共分散構造

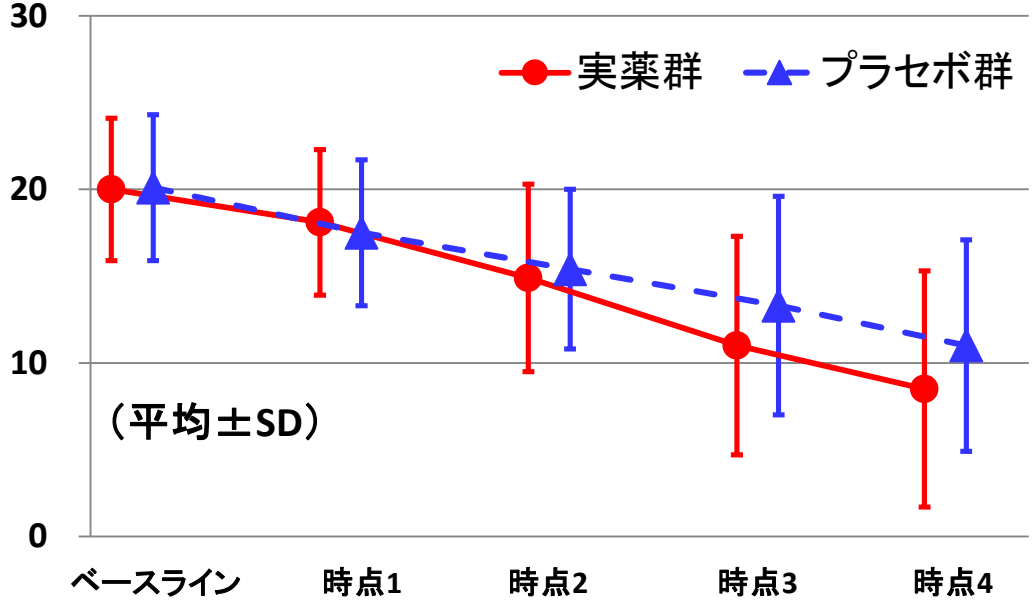
◎応答変数モデル
→ 最尤法より特定すべき項目が少ない．相関構造の誤特定があっても推定の一致性は保証．

◎観測確率モデル
→ 特定が必要．正しく特定されれば，MAR で一致推定可能．

3. PROC GEEの使い方

テストデータの解析 （土居ら，2014）

◎うつ病の第III相試験を想定したシミュレーションデータ



●主要評価項目：HAM-D
→ スコア低下：改善
（解析には変化量使用）

●実薬群 vs プラセボ群
・1群100例（ベースライン時）

◎単調な欠測のみ

	ベースライン		時点1		時点2		時点3		時点4	
	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)	例数	平均 (SD)
実薬群	100	20.0 (4.1)	93	18.1 (4.2)	89	14.9 (5.4)	84	11.0 (6.3)	83	8.5 (6.8)
プラセボ群	100	20.1 (4.2)	90	17.5 (4.2)	87	15.4 (4.6)	85	13.3 (6.3)	80	11.0 (6.1)

テストデータセットの構造

id	trt	time	x0	val	prevval
2012	2	0	18.6475	0.0000	②0.0000
2012	2	1	18.6475	−8.6753	0.0000
2012	2	2	18.6475	−5.4942	−8.6753
2012	2	3	18.6475	−12.2940	−5.4942
2012	2	4	18.6475	−16.6925	−12.2940
2013	2	0	21.3235	0.0000	0.0000
2013	2	1	21.3235	−6.3808	0.0000
2013	2	2	21.3235	−6.2828	−6.3808
2013	2	3	21.3235	−10.3360	−6.2828
2013	2	4	21.3235	① .	−10.3360
2014	2	0	20.9010	0.0000	0.0000
2014	2	1	20.9010	−3.9355	0.0000
2014	2	2	20.9010	① .	−3.9355
2014	2	3	20.9010	① .	.
2014	2	4	20.9010	① .	.

- id：被験者番号
- trt：投与群(1=実薬, 2=プラセボ)
- time：時点(0～4)
- x0：HAM-Dスコアのベースライン値
- val：HAM-Dスコアの
  ベースライン値からの変化量
- prevval：1時点前の val の値

観測確率モデルに含める

※①, ②の意味は次スライド

注意1) データセット作成時

① 応答変数が欠測した場合，欠測値を持たせる

- 被験者ごとのobservation数は同じでなければ Error
- 最初に欠測した時点では，「1時点前の応答変数」が必要

② 1時点前の応答変数の値(prevval)は（解析に使用するなら）自分で作る

- 0時点のprevvalには，数値を入れる．正規分布のとりうる値ならどの値でも解析結果は変わらないが，欠測すると Error

※応答変数が2値変数のときに小数，などは不適

(Appendix E にサンプルプログラムあり)

③ 「全時点の応答変数が欠測」の被験者が存在すると Error

解析モデル

wGEE	<u>観測確率モデル</u> モデル ・ロジスティックモデル 説明変数 ・投与群，時点（カテゴリ値），ベースライン値， 1時点前の応答変数の変化量， 投与群と1時点前の応答変数の変化量の交互作用 <u>応答変数モデル</u> リンク関数・分散関数 ・正規分布 重み ・OS (Observation Specific) 説明変数 ・投与群，時点（カテゴリ値），ベースライン値， 投与群と時点（カテゴリ値）の交互作用 相関構造：CS

サンプルプログラム

```
PROC GEE DATA = data    PLOTS = HISTOGRAM;
        CLASS                id  trt  time ;
        MISSMODEL    prevval  x0  trt  time  trt*prevval
                                 /  TYPE = OBSLEVEL;
        MODEL                val = x0 trt time  trt*time  / DIST = NOR ;
        REPEATED     SUBJECT = id
                 / WITHIN = time  CORR = CS  MAXITER=1000;
RUN;
```

重みの分布（ヒストグラム）の出力

観測確率モデル

重みの指定（OS or SS）

応答変数モデル

リンク関数・分散関数

相関構造

応答変数モデルの推定の繰り返し回数

注意2) プログラム時

- 群間差の評価
  - パラメータ推定値の出力で評価する
    - LSMEANS ステートメントはない
    - 検定はz検定（正規近似）

注意3) SAS output を見る前

- 解析は無事に終了したか？
  - ④ ロジスティック回帰の完全分離・準完全分離は？
    - テストデータに対しては ERROR が出た.
      - 対策：モデルの共変量を変更.
    - 解析結果は出力されない.
  - ⑤ 応答変数モデルの収束は？
    - 収束しない場合，**NOTE にのみ**メッセージが出る.
      - WARNING ですらない.

ログの確認が重要.
NOTEにも気を抜かない.

- **収束していない解析結果が出力される**. 収束させるには，
  - 繰り返し計算の回数を増やす(MAXITER. デフォルト50回).
  - 重みの最大値を決める(MAXWEIGHT).
  - 収束基準を変える（CONVERGE. デフォルト0.0001)

正しく動かないときのログの出力

データの不備

①欠測データを除外した（欠測値を保持していない）
②1時点前の応答変数が時点0で欠測

➡ ERROR: 非単調 missingness は許可されません.

③全時点の応答変数が欠測の被験者あり

➡ ERROR: 入力データの問題のためモデリングが中止されました.

モデリング・計算の失敗

④ロジスティックモデルの完全分離・準完全分離

➡ ERROR: GEE モデルの当てはめプロセス中にエラーが発生しました.

⑤応答変数モデルが収束しない

➡ NOTE: No convergence of GEE parameter estimates after 50 iterations.

テストデータの解析結果

観測確率モデル

Parameter Estimates for Missingness Model							
Parameter		Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	Pr > |Z|
Intercept		4.5419	0.9991	2.5837	6.5000	4.55	<.0001
prevval		−0.1104	0.0453	−0.1992	−0.0215	−2.43	0.0149
x0		−0.0883	0.0432	−0.1730	−0.0036	−2.04	0.0410
trt	1	0.2691	0.3365	−0.3904	0.9285	0.80	0.4239
trt	2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
time	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
time	1	−0.3627	0.5983	−1.5353	0.8100	−0.61	0.5444
time	2	−0.0376	0.6336	−1.2795	1.2043	−0.06	0.9527
time	3	−0.8050	0.5959	−1.9729	0.3629	−1.35	0.1767
time	4	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
prevval*trt	1	−0.0999	0.0759	−0.2487	0.0489	−1.32	0.1883
prevval*trt	2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.

テストデータの解析結果

応答変数モデル

時点4の群間差（z検定）

Parameter Estimates for Response Model

with Empirical Standard Error

Parameter			Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	Pr > |Z|
Intercept			3.7581	1.5905	0.6408	6.8753	2.36	0.0181
x0			−0.5927	0.0658	−0.7217	−0.4636	−9.00	<.0001
trt	1		−3.0721	1.0386	−5.1077	−1.0365	−2.96	0.0031
trt	2		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
time	0		8.5707	0.8060	6.9909	10.1505	10.63	<.0001
time	1		5.6267	0.6176	4.4162	6.8371	9.11	<.0001
time	2		4.0953	0.5935	2.9320	5.2585	6.90	<.0001
time	3		1.5219	0.5905	0.3646	2.6792	2.58	0.0100
time	4		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.

Parameter Estimates for Response Model

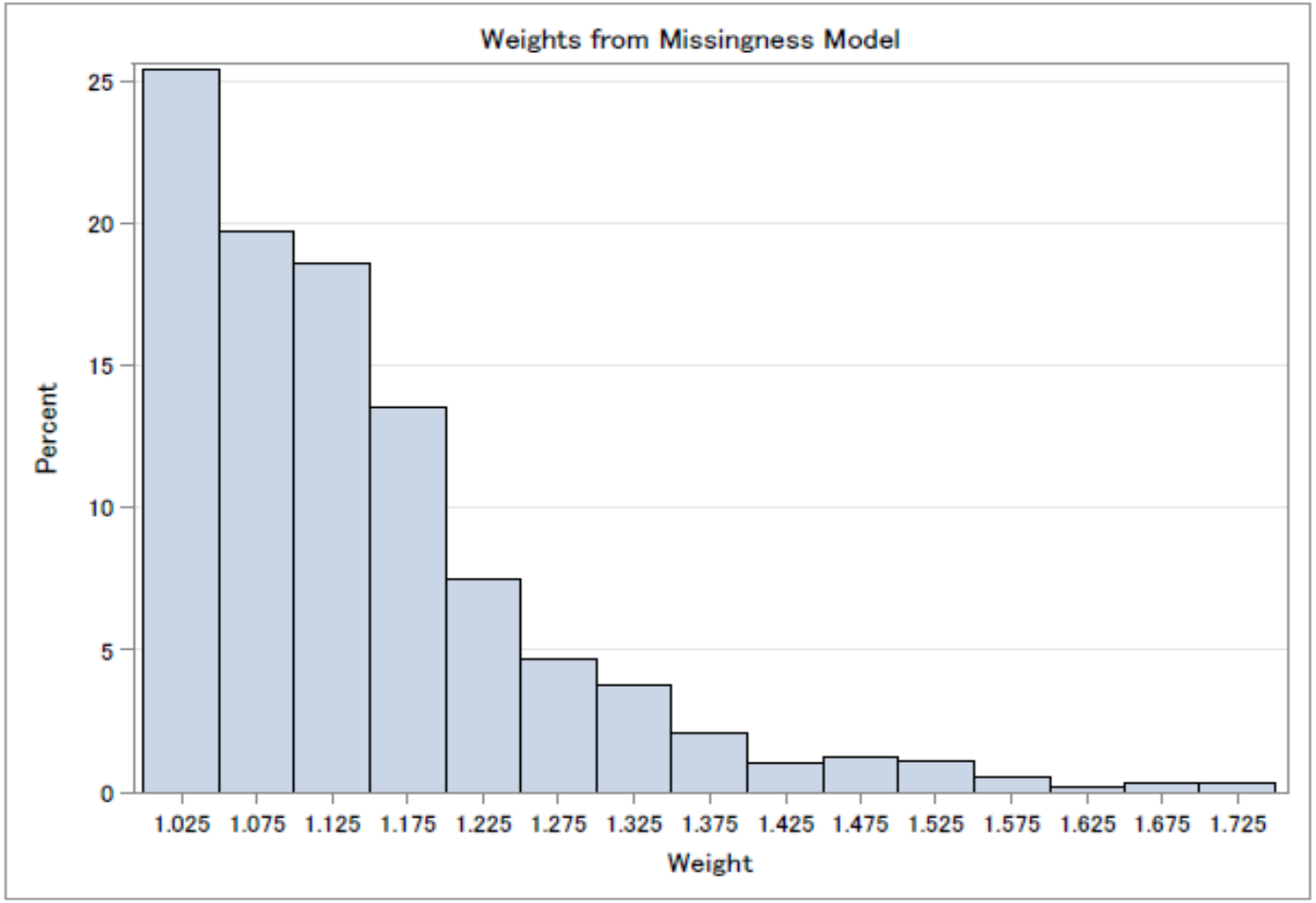
with Empirical Standard Error

Parameter			Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	Pr > |Z|
trt*time	1	0	2.6163	1.1463	0.3697	4.8630	2.28	0.0225
trt*time	1	1	3.5827	0.8887	1.8409	5.3245	4.03	<.0001
trt*time	1	2	2.0763	0.8548	0.4010	3.7517	2.43	0.0151
trt*time	1	3	0.8574	0.8318	−0.7729	2.4877	1.03	0.3027
trt*time	1	4	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
trt*time	2	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
trt*time	2	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
trt*time	2	2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
trt*time	2	3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
trt*time	2	4	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.

時点4の主効果・交互作用は全て0

テストデータの解析結果

重みの分布 → 重みの数値は出力されない.



Proc GEE使用上の注意のまとめ

- データセットの仕様:
  - 欠測している時点のデータは欠測値を持たせる
  - 1時点以上前の値を共変量に用いるのなら，データを加工して持たせておく
    - ベースライン時の「1時点前の値」は適当な値を入れる．欠測なら Error
  - 全時点の応答変数が欠測の被験者が存在すると Error
- 計算が終了していることの確認が重要:
  - ロジスティック回帰:完全分離・準完全分離で Error
    - 共変量を変更
  - 応答変数モデル:収束しない場合 Note にコメント
    - MAXITER, MAXWEIGHT 等で調整．MAXITER=1,000くらいが妥当では？
- 計画した時点での群間差の検討:
  - LSMEANS はないため，パラメータ推定値の表から判断(z検定)

注目すべきポイント

- 観測確率モデルの特定は大変重要
  - 誤特定すると，一般にパラメータ推定の一致性が保証されない．しかし，Proc GEEでは，
    - ロジスティックモデルしか使えない
    - Firthの補正等の完全分離・準完全分離対策ができない
      - 収束しなければ推定値が求まらないが，モデルの誤特定があれば，推定の一致性が保証されない
  - 観測確率の誤特定の影響は，適切に評価した上で使用したい
    → シミュレーションで注目すべき項目の1つ

4. 過去に検討した シミュレーションデータの再解析 (BY PROC GEE)

シミュレーションデータ

- 2種類のシミュレーションデータの検討．共に応答変数は連続値
  - うつ病データ
    - 土居ら(2014)で検討
  - 慢性疼痛データ
    - 横山ら(2015)で検討

※詳しくは(1)セッションの概要 参照

解析モデル（うつ病データ）

wGEE	**観測確率モデル** モデル ・ロジスティックモデル 説明変数 ・投与群，時点（カテゴリ値），ベースライン値， 1時点前の応答変数の変化量， 投与群と1時点前の応答変数の変化量の交互作用 **応答変数モデル** リンク関数・分散関数 ・正規分布 重み ・①OS (Observation Specific) ②SS (Subject Specific) 説明変数 ・投与群，時点（カテゴリ値），ベースライン値， 投与群と時点（カテゴリ値）の交互作用 相関構造：CS

2通り実行

うつ病データ（収束状況）

ロジスティック回帰　応答変数

αエラー	重み	MAXITER	エラー(%)	収束せず(%)	エラーなく収束(%)
MAR	OS	1000	0.52	0.00	99.48
	SS	1000	0.52	0.00	99.48
MNAR	OS	1000	0.84	0.00	99.16
	SS	1000	0.84	0.00	99.16

Power	重み	MAXITER	エラー(%)	収束せず(%)	エラーなく収束(%)
MAR	OS	1000	1.02	0.00	98.98
	SS	1000	1.02	0.00	98.98
MNAR	OS	1000	1.79	0.00	98.21
	SS	1000	1.79	0.00	98.21

うつ病データ（αエラー・検出力）

αエラー	重み	αエラー（%）	推定値の平均（真値：0.00）	推定値のSD	MSE
MAR	OS	5.36	0.004	0.930	0.865
	SS	10.30	0.008	1.174	1.378
MNAR	OS	5.23	0.005	0.912	0.831
	SS	9.62	0.001	1.139	1.297

Power	重み	検出力（%）	推定値の平均（真値：-3.00）	推定値のSD	MSE
MAR	OS	89.85	-2.996	0.928	0.861
	SS	82.09	-2.971	1.190	1.416
MNAR	OS	89.83	-2.945	0.910	0.830
	SS	82.46	-2.955	1.165	1.360

※エラーなく収束した結果をもとに計算

以前の解析の結果（うつ病データ）

MAR	αエラー（%）	検出力（%）		
MMRM	4.79	90.40		
MI	4.80	89.19		
wGEE(SS)	11.12	69.31	2.3016	-2.9975
LOCF	4.78	83.42	0.9293	-2.8162

	wGEE	αエラー	検出力
MAR	OS	5.36	89.85
	SS	10.30	82.09

MNAR	αエラー（%）	検出力（%）		
MMRM	4.84	90.53		
MI	4.70	89.16		
wGEE(SS)	10.40	69.28	2.1840	-2.9678
LOCF	4.76	86.33	0.8731	-2.8562

	wGEE	αエラー	検出力
MNAR	OS	5.23	89.83
	SS	9.62	82.46

土居ら(2014)より

結果（うつ病データ）

- 収束状況
  - ロジスティック回帰のエラーが少し発生
    - 全て準完全分離（Proc Logisticで確認）
  - 応答変数モデルは全て収束
- αエラー
  - SSは過去のシミュレーション結果(土居ら, 2014)と比較的近い結果（大きくインフレ）
  - OSはほぼ5%に制御
- 検出力
  - OSの方が高い．OSはMMRMとほぼ同等
- MSE
  - OSはMMRMより微増
- バイアス
  - MARではOSはほとんどない．MNARでは0.05前後

◎OSはMMRMと同等の性能
（収束さえすれば）

解析モデル（慢性疼痛データ）

wGEE	**観測確率モデル** モデル ・ロジスティックモデル 説明変数 ・投与群，時点（カテゴリ値），ベースライン値， 1時点前の応答変数の変化量， 投与群と1時点前の応答変数の変化量の交互作用 **応答変数モデル** リンク関数・分散関数 ・正規分布 重み ・①OS (Observation Specific) ②SS (Subject Specific) 説明変数 ・投与群，時点（カテゴリ値），ベースライン値， 投与群と時点（カテゴリ値）の交互作用 相関構造：CS

2通り実行

慢性疼痛データ（収束状況）

ロジスティック回帰　応答変数

αエラー	重み	MAXITER	エラー(%)	収束せず(%)	エラーなく収束(%)
MCAR & MAR	OS	250	0.00	0.04	99.96
	SS	250	0.00	0.00	100.00
MCAR & MNAR	OS	1000	0.00	0.01	99.99
	SS	1000	0.00	0.00	100.00

Power	重み	MAXITER	エラー(%)	収束せず(%)	エラーなく収束(%)
MCAR & MAR	OS	250	0.00	0.02	99.98
	SS	250	0.00	0.00	100.00
MCAR & MNAR	OS	1000	0.00	0.01	99.99
	SS	1000	0.00	0.00	100.00

◎MAXWEIGHT=15で全て収束することは確認.
条件を合わせるため，集計には含めず.

慢性疼痛データ（αエラー・検出力）

αエラー	重み	αエラー（%）	推定値の平均（真値：0）	推定値のSD	MSE
MCAR & MAR	OS	6.31	0.060	0.367	0.138
	SS	7.70	0.036	0.409	0.168
MCAR & MNAR	OS	6.04	0.067	0.355	0.131
	SS	7.23	0.047	0.384	0.150

Power	重み	検出力（%）	推定値の平均（真値：-1.00）	推定値のSD	MSE
MCAR & MAR	OS	74.51	-0.953	0.375	0.143
	SS	71.33	-0.965	0.417	0.175
MCAR & MNAR	OS	73.01	-0.917	0.367	0.141
	SS	70.77	-0.929	0.394	0.160

※エラーなく収束した結果をもとに計算

以前の解析の結果（慢性疼痛データ）

MCAR + MAR	αエラー（%）	検出力（%） ①～⑤：検出力の高い順	
MMRM	4.98	②81.99	
MI	4.36	③77.67	
wGEE(SS)	7.29	⑤69.61	-1.0159
LOCF ANCOVA	17.86	①97.08	-1.1634
OC ANCOVA	4.90	④74.00	-0.9314

	wGEE	αエラー	検出力
MCAR + MAR	OS	6.31	74.51
	SS	7.70	71.33

MCAR + MNAR	αエラー（%）	検出力（%） ①～⑤：検出力の高い順			
MMRM	4.96	②79.37			
MI	4.31	③74.88			
wGEE(SS)	6.76	⑤69.19	-0.9601	0.4120	0.1713
LOCF ANCOVA	16.97	①96.87	-1.1294	0.2929	0.1025
OC ANCOVA	5.25	④71.92	-0.9031	0.3526	0.1337

	wGEE	αエラー	検出力
MCAR + MNAR	OS	6.04	73.01
	SS	7.23	70.77

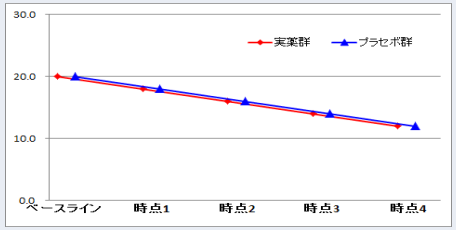
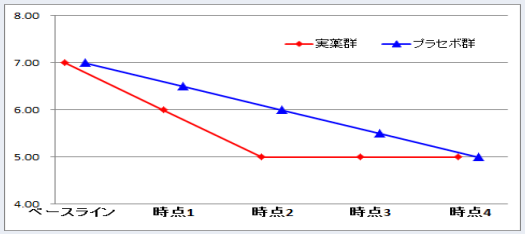
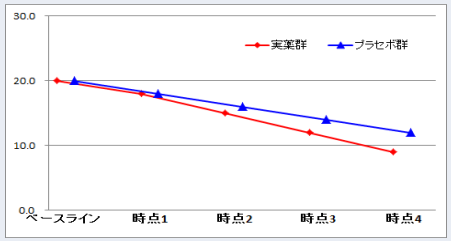
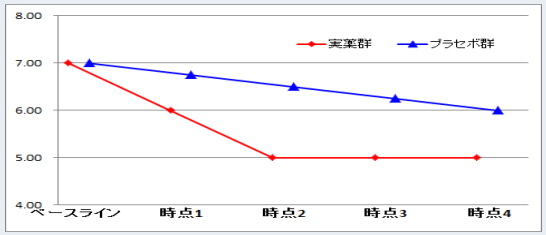
横山ら(2015)

結果（慢性疼痛データ）

- 収束状況
  - ロジスティック回帰のエラーは発生せず
  - 応答変数モデルで少し収束せず
- αエラー
  - SSは過去のシミュレーション結果（横山ら, 2015）と比較的近い結果（大きくインフレ）
  - OSも少しインフレ　→ バイアスが原因か？
- 検出力
  - OSの方が高いが，MMRMには届かず(MIと同程度)
- MSE
  - OSはMMRMより微増
- バイアス
  - MCAR+MAR, MCAR+MNAR 共に（MMRM, MIと比べて）ややバイアスが存在．0.05～0.08程度

◎OSの方がよいが，
MMRM, MIと同程度とはいえない．

2つのデータの違い

		①うつ病データ	②慢性疼痛データ
欠測確率		15%程度	35～50%
観測確率モデル		ロジスティックモデル （MARなら正しく特定可能）	ロジスティックモデルと MCARの混合分布 （正しい特定不可能）
群間差 （平均構造）	（αエラー）	完全一致 	最初離れてプラセボが追いつく 
	（検出力）	最初一致．途中から離れる 	初期に実薬群が大きく下がる 

◎相違点が多く，単純な比較は難しい．

考察1（収束・計算完了）

- **ロジスティックモデル**：エラーが出て計算が不能になることがある
  - うつ病データでエラーが0.5～1%発生
    - 確認した範囲では，全て準完全分離
    - エラーが出ると推定値は出力されない
    - Proc Logistic の対応策（Firthの補正など）はProc GEEでは選択できない
      - エラーが出ると計算結果が出力されない．ロジスティックモデルに誤特定があれば，推定量の一致性は保証されない．
  - 慢性疼痛データでは発生せず
    - 欠測の発生確率が原因か？

- **応答変数モデル**：繰り返し回数を増やせば，ほぼ計算は収束
  - デフォルト値(MAXITER=50)では，収束しないものも多数
    - MAXITER オプションの指定は最初から大きく(1,000以上)しておくことを推奨
  - 「収束しない」という情報はNOTEにのみ出力．ログの確認が重要
  - 収束しなくても推定値が表示されるため，要注意

考察2（重みの比較：αエラー・検出力）

- 重みはOSの方が良さそう
  - SS
    - 観測確率モデルの特定が正しくても，αエラーがインフレ
      - 例数を増やしたときの影響は，今後要検討
    - 検出力は常にOSより低かった
  - OS
    - 観測確率モデルの特定が正しいうつ病データでは，αエラーはほぼ5%
    - 観測確率モデルの誤特定のある慢性疼痛データでは，αエラーは6～7%程度にインフレ
    - 検出力は常にSSより高かった

考察3 (モデルの特定)

- wGEE法は，MARだけでなく，観測確率モデルの正しい特定ができれば一致推定が可能
  - うつ病：応答変数，観測確率モデル共に正しい(MARの場合)
    - OSではαエラーがほぼ5%．検出力はMMRMとほぼ同等
  - 慢性疼痛：応答変数は正しい，観測確率は誤特定
    - OSでもαエラーがインフレ．検出力はMMRMより少し劣る

◎観測確率の誤特定がある場合，
→ wGEE法の推定量にバイアスが入り，
→ αエラーのインフレ，検出力の低下につながりうる

考察4 (例数の影響)

- 一致性が成り立つ場合，例数を増やせば性能がよくなる可能性はある
  - SSとOSの違いは，小さくなる？
- 一致性が成り立たない場合，例数を増やしても性能が改善しない可能性あり
  - 例数を増やしても，正しくない値に収束
  - ロジスティックモデルの誤特定の影響は，例数では解消されない可能性あり
- 今回の例数では，MMRMはある程度よい(検出力80～90%程度)
  - 「これ以上例数を増やして性能がよくなる」ことに意味があるか？
    - MMRMがうまくいかない状況では役に立つかもしれない

5. まとめと今後の展望

Proc GEE 使用上の注意のまとめ

- データセットの仕様:
  - 欠測している時点のデータは欠測値を持たせる.
  - 1時点以上前の値を共変量に用いるのなら，データを加工して持たせておく.
    - ベースライン時の「1時点前の値」は適当な値を入れる．欠測なら Error.
  - 全時点の応答変数が欠測の被験者が存在すると Error.
- 計算が終了していることの確認が重要:
  - ロジスティック回帰:完全分離・準完全分離で Error
    - 共変量を変更
  - 応答変数モデル:収束しない場合 Note にコメント
    - MAXITER, MAXWEIGHT 等で調整．MAXITER=1,000くらいが妥当では？
- 計画した時点での群間差の検討:
  - LSMEANS はないため，パラメータ推定値の表から判断(z検定).

SAS社への要望

- 正式版に向けて，下記点を修正して欲しい.
  - **詳細なログ出力**
    - ロジスティック回帰の完全分離・準完全分離の出力
    - 収束しなかった場合，せめて Warning を出力
  - **観測確率モデルのオプションの充実**
    - Proc Logisticで使えるFirthの補正等（完全分離等の対策）
  - **重みのデータセットへの出力**
    - データセットに数値を出力(ODSなど)
  - **データセットの構成の簡素化**
    - 時点0の「1時点前の応答変数」は欠測でもよいように変更

シミュレーションのまとめ

- うつ病データ:
  - ロジスティック回帰の準完全分離が発生(0.5～2%)
    - 欠測の発生が少ないことが原因か？
  - OSはMMRMとほぼ同等の性能（検出力・αエラー・MSE）
    - 観測確率モデルが正しく特定されていることの影響か？
  - SSはαエラーインフレ(9～10%)・検出力はOSよりやや低い
    - 例数が少ないことが影響か？
- 慢性疼痛データ:
  - 応答変数モデルが収束しないことがまれに発生 (0.05%弱)
    - MAXWEIGHTを適当に設定すれば収束
  - OS・SS共にαエラーインフレ(6～8%)・検出力はMMRMより低い
    - 観測確率モデルの誤特定 → バイアス → αエラーインフレ・検出力低下か？

今後の検討課題

- 観測確率モデルの誤特定
  - Doubly Robustな推定量で影響が緩和できないか？（次の演題）

- 各条件のより詳細な特定
  - より詳細なシミュレーション
  - 実データによる検討
- 非単調な欠測の取り扱い

JPMAで引き続き検討中

参考文献

1. 土居正明, 大浦智紀, 大江基貴, 駒嵜弘, 髙橋文博, 縄田成毅, 藤原正和, 横溝孝明, 横山雄一. (2014). 欠測のあるデータに対する総合的な感度分析と主解析の選択. SASユーザー総会論文集.
2. Fitzmaurice, G., Davidian, M., Verbeke, G., & Molenberghs, G. (Eds.). (2008).*Longitudinal data analysis*. CRC Press.
3. Fitzmaurice, G. M., Molenberghs, G., & Lipsitz, S. R. (1995). Regression models for longitudinal binary responses with informative drop-outs. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 691-704.
4. Liang, K. Y., & Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, ***73***(1), 13-22.
5. Mallinckrodt, C. H. (2013). Preventing and Treating Missing Data in Longitudinal Clinical Trials. *Cambridge Press*.
6. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース4 欠測のあるデータの解析チーム. (2015).【企画セッション】欠測のあるデータの主解析の検討 (1)セッションの概要. SASユーザー総会
7. Preisser, J. S., Lohman, K. K., & Rathouz, P. J. (2002). Performance of weighted estimating equations for longitudinal binary data with drop-outs missing at random. *Statistics in medicine*, ***21***(20), 3035-3054.

参考文献

8. Robins, J. M., Rotnitzky, A., & Zhao, L. P. (1995). Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data.*Journal of the American Statistical Association*, ***90***(429), 106-121.
9. SAS/STAT 13.2 User's Guide.
10. 横山雄一，横溝孝明，大浦智紀，大江基貴. (2015).【日本製薬工業協会シンポジウム】臨床試験の欠測データの取り扱いに関する最近の展開と今後の課題について ー統計手法・estimandと架空の事例に対する流れの整理ー (7)架空の事例2（主解析の選択・例数設計・データの発生方法）
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/pdf/20150212/20150212_7.pdf
11. Zeger, S. L., & Liang, K. Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, 121-130.

APPENDIX

Appendix A IPW法の概説（重みづけのイメージ）

	A群	B群	C群
データの真の値	1,2,4	30,40	100
観測値	1, 2, 欠	30, 欠	100
観測確率	2/3	1/2	1

真の値の平均

$$\frac{1+2+4+30+40+100}{6} = 29$$

大幅に異なる

観測値の平均

$$\frac{1+2+30+100}{3} \fallingdotseq 44.3$$

A群の平均

A群の観測確率の逆数

$$\frac{\boxed{\frac{1+2}{2}} \cdot \boxed{\frac{3}{2}} + 30 \cdot \frac{2}{1} + 100 \cdot 1}{6} \fallingdotseq 27.0$$

かなり近い

観測確率の逆数で重みをつけた平均 (IPW法)

Appendix A IPW法の概説
（推定方程式の補正）

モデル: $Y_i = \mathbf{X}_i'\boldsymbol{\beta} + \epsilon_i$

$E[\epsilon_i] = 0$
$(i = 1, \cdots, N)$

推定
方程式1

$$\sum_{i=1}^{N} \mathbf{X}_i(Y_i - \mathbf{X}_i'\boldsymbol{\beta}) = 0$$

欠測がなければよい推定方程式

→ 欠測があると求まらない.
観測値だけで推定すると,
一致性のない推定になりうる.

改良版
推定方程式

$$\sum_{i=1}^{N} \boxed{\frac{R_i}{\pi_i}} \cdot \mathbf{X}_i(Y_i - \mathbf{X}_i'\boldsymbol{\beta}) = 0$$

欠測の影響を（ある程度）補正する推定方程式

→ Y_i 欠測のとき $R_i = 0$

π_i : Y_i が観測される確率

→「正しい観測確率」であることが重要.

Appendix B
wGEE法の重みの計算1

$$\lambda_{ij} = Pr(R_{ij} = 1 \,|\, \underline{R_{i,j-1} = 1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i})$$

単調な欠測 → 「時点 $1 \sim (j-1)$ まで，全て観測されている」ことが必要では？
1時点前だけの式に意味がある？

実は，

$$Pr(R_{ij} = 1 \,|\, R_{i,j-1} = 1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)$$
$$= Pr(R_{ij} = 1 \,|\, \underline{R_{i,j-1} = \cdots = R_{i,1} = 1}, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)$$

時点1から全て観測

が成り立つ（証明は次スライド）.

Appendix B
wGEE法の重みの計算1

$$Pr(R_{ij}=1\,|\,R_{i,j-1}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)$$

$$=\frac{Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}{Pr(R_{i,j-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}$$

$$=\frac{Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=1,R_{i,j-2}=0\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)+Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=1,R_{i,j-2}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}{Pr(R_{i,j-1}=1\,R_{i,j-2}=0\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)+Pr(R_{i,j-1}=1,R_{i,j-2}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}$$

$$=\frac{Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=1,R_{i,j-2}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}{Pr(R_{i,j-1}=1,R_{i,j-2}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}$$

（∵　単調な欠測）

$$\vdots$$

$$=\frac{Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=1,\cdots,R_{i,j-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}{Pr(R_{i,j-1}=1,\cdots,R_{i,1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)}$$

$$=Pr(R_{ij}=1\,|\,R_{i,j-1}=1,\cdots,R_{i,j-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)$$

□

Appendix C
wGEE法の重みの計算2

◎ OSとSSの重みをλ_{ij}で表す.

OS $Pr(R_{ij}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)=\lambda_{ij}\cdot\lambda_{i,j-1}\cdots\lambda_{i2}\cdot\lambda_{i1}$ を示す.

$$
\begin{aligned}
Pr(R_{ij}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i) &= Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=0\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)+Pr(R_{ij}=1,R_{i,j-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
&= Pr(R_{ij}=1\,|\,R_{i,j-1}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\cdot Pr(R_{i,j-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
&\quad\vdots\\
&= Pr(R_{ij}=1\,|\,R_{i,j-1}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\cdots Pr(R_{i2}=1\,|\,R_{i1}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
&\quad\times Pr(R_{i1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
&= \lambda_{ij}\cdot\lambda_{i,j-1}\cdots\lambda_{i1}
\end{aligned}
$$

□

Appendix C
wGEE法の重みの計算2

OS 重み行列

$$\mathbf{W}_i = \begin{pmatrix} R_{i1} \cdot w_{i1}(os) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & R_{i2} \cdot w_{i2}(os) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & R_{in} \cdot w_{in}(os) \end{pmatrix}$$

◎ Y_{ij} が欠測 $\Rightarrow$ $R_{ij} = 0$

$\Rightarrow$ $\underline{R_{ij} \cdot w_{ij}(os)} = 0$

欠測値に対応する重み

Appendix C
wGEE法の重みの計算2

SS

$$\begin{cases} Pr(R_{i,D_i}=0, R_{i,D_i-1}=1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) &= (1-\lambda_{i,D_i})\lambda_{i,D_i-1}\cdots\lambda_{i1} \quad ① \\ Pr(R_{i,n}=1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) &= \lambda_{in}\cdots\lambda_{i1} \quad ② \end{cases}$$

まず，①を示す．

$$\begin{aligned} & Pr(R_{i,D_i}=0, R_{i,D_i-1}=1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) \\ =& Pr(R_{i,D_i}=0 \,|\, R_{i,D_i-1}=1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)\cdot Pr(R_{i,D_i-1}=1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) \\ & \vdots \\ =& Pr(R_{i,D_i}=0 \,|\, R_{i,D_i-1}=1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i)\cdot Pr(R_{i,D_i-1}=1 \,|\, R_{i,D_i-2}=1, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) \\ & \cdots\times Pr(R_{i1}=1 \,|\, \mathbf{X}_i, \mathbf{Y}_i) \\ =& (1-\lambda_{i,D_i})\lambda_{i,D_i-1}\cdots\lambda_{i1} \end{aligned}$$

□

Appendix C
wGEE法の重みの計算2

次に，②を示す．

$$
\begin{aligned}
&Pr(R_{i,n}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
=&Pr(R_{i,n}=1\,|\,R_{i,n-1}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\cdot Pr(R_{i,n-1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
&\qquad\qquad\vdots\\
=&Pr(R_{i,n}=1\,|\,R_{i,n-1}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\cdot Pr(R_{i,n-1}=1\,|\,R_{i,n-2}=1,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
&\cdots\times Pr(R_{i1}=1\,|\,\mathbf{X}_i,\mathbf{Y}_i)\\
=&\lambda_{in}\cdot\lambda_{i,n-1}\cdots\lambda_{i1}
\end{aligned}
$$

□

Appendix D
Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：SS

GENMOD (weightステートメント使用時)

$$\widetilde{S}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} \left(\widetilde{\mathbf{V}}_i^o\right)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

$$\widetilde{\mathbf{V}}_i^o = \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \underline{\widetilde{\mathbf{W}}_i^{-\frac{1}{2}}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) \underline{\widetilde{\mathbf{W}}_i^{-\frac{1}{2}}} (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}$$

weightステートメントで指定

GEE (SS)

$$S_{ss}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} w_i(ss) \cdot \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i^o)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

$$\mathbf{V}_i^o = \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}$$

◎重みの付き方が異なる.　⇒　この2式が一致するのはいつか？

Appendix D
Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：SS

$$\boxed{\widetilde{\mathbf{W}}_i = w_i(ss) \cdot I_{n_i}}$$ のとき，

$$\begin{aligned}
\widetilde{\mathbf{V}}_i^o &= \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \widetilde{\mathbf{W}}_i^{-\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\alpha) \widetilde{\mathbf{W}}_i^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \\
&= \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} (w_i(ss) \cdot I_{n_i})^{-\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\alpha) (w_i(ss) \cdot I_{n_i})^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \\
&= \phi \cdot w_i(ss)^{-1} (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\alpha) (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \\
&= w_i(ss)^{-1} \cdot \mathbf{V}_i^o
\end{aligned}$$

（つづく）

Appendix D
Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：SS

従って, $\widetilde{\mathbf{W}}_i = w_i(ss) \cdot I_{n_i}$ のとき

$$\boxed{\widetilde{S}(\boldsymbol{\beta})} = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} \left(\widetilde{\mathbf{V}}_i^o\right)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

$$= \sum_{i=1}^{N} w_i(ss) \cdot \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i^o)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o) = \boxed{S_{ss}(\boldsymbol{\beta})}$$

◎ $\widetilde{\mathbf{W}}_i = w_i(ss) \cdot I_{n_i}$

⇒ Proc GENMOD の WEIGHT ステートメントで
各被験者に共通の重みを指定

⇒ SS の wGEE法 が可能（ただし，重みは既知定数扱い）

Appendix D
Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：OS

GENMOD (weightステートメント使用時)

$$\widetilde{S}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} \left(\widetilde{\mathbf{V}}_i^o\right)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o)$$

$$\widetilde{\mathbf{V}}_i^o = \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \left(\underline{\widetilde{\mathbf{W}}_i^o}\right)^{-\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) \left(\underline{\widetilde{\mathbf{W}}_i^o}\right)^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}}$$

weightステートメントで指定

GEE (OS)

$$S_{os}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial\boldsymbol{\mu}_i'}{\partial\boldsymbol{\beta}} \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{W}_i (\mathbf{Y}_i - \boldsymbol{\mu}_i)$$

$$\mathbf{V}_i = \phi \mathbf{A}_i^{\frac{1}{2}} \mathbf{R}(\boldsymbol{\alpha}) \mathbf{A}_i^{\frac{1}{2}}$$

◎重みの付き方が異なる.　⇒　この2式が一致するのはいつか？

Appendix D
Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：OS

$\boxed{\mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) = I_{n_i}}$ （作業相関行列が独立）のとき，

$$
\begin{aligned}
\widetilde{\mathbf{V}}_i^o &= \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \\
&= \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-\frac{1}{2}} \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha})(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \qquad (\because \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) = I_{n_i}) \\
&= \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-1} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha})(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \\
&= \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-1} \cdot \phi(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha})(\mathbf{A}_i^o)^{\frac{1}{2}} \qquad (\because \widetilde{\mathbf{W}}_i^o, \mathbf{A}_i^o \text{ 両方対角行列}) \\
&= \left(\widetilde{\mathbf{W}}_i^o\right)^{-1} \mathbf{V}_i^o
\end{aligned}
$$

Appendix D

Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：OS

従って，$\mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) = I_{n_i}$ のとき

$$
\begin{aligned}
\boxed{\widetilde{S}(\boldsymbol{\beta})} &= \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} \left(\widetilde{\mathbf{V}}_i^o\right)^{-1} (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o) \\
&= \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i^o)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i^o)^{-1} \widetilde{\mathbf{W}}_i^o (\mathbf{Y}_i^o - \boldsymbol{\mu}_i^o) \\
&= \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} \begin{pmatrix} \mathbf{V}_i^o & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{V}_i^m \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \widetilde{\mathbf{W}}_i^o & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix} \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{Y}_i^o \\ \mathbf{Y}_i^m \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \boldsymbol{\mu}_i^o \\ \boldsymbol{\mu}_i^m \end{pmatrix} \right\} \\
&= \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial(\boldsymbol{\mu}_i)'}{\partial\boldsymbol{\beta}} (\mathbf{V}_i)^{-1} \widetilde{\mathbf{W}}_i (\mathbf{Y}_i - \boldsymbol{\mu}_i) \\
&= \boxed{S_{os}(\boldsymbol{\beta})}
\end{aligned}
$$

Appendix D
Proc Genmod で wGEE法が実行できる十分条件：OS

◎$\mathbf{R}^o(\boldsymbol{\alpha}) = I_{n_i}$ （作業相関行列が独立）のとき

⇒ Proc GENMOD の WEIGHT ステートメントで
各被験者に共通の重みを指定

⇒ OS の wGEE法 が可能（ただし，重みは既知定数扱い）

Appendix E データ作成時のtips

1次点前の
応答変数を
共変量にするプログラム例

```
data dat2;
    set dat1;
    by id;
    /*1行ずつずらす*/
    prevval =lag(val);
run;
```

```
data dat3;
    set dat1;
    by id;
    prevval =lag(val);
    /*被験者ごとに時点0のprevvalに0を代入*/
    if first.id then prevval=0;
run;
```

dat1

id	trt	x0	time	val
1001	1	21.0569	0	0.00000
1001	1	21.0569	1	2.46554
1001	1	21.0569	2	0.44329
1001	1	21.0569	3	−6.31220
1001	1	21.0569	4	−1.15549
1002	1	15.0647	0	0.00000
1002	1	15.0647	1	0.40947
1002	1	15.0647	2	1.82238
1002	1	15.0647	3	−2.58017
1002	1	15.0647	4	0.42312

dat2

id	trt	x0	time	val	prevval
1001	1	21.0569	0	0.00000	.
1001	1	21.0569	1	2.46554	0.00000
1001	1	21.0569	2	0.44329	2.46554
1001	1	21.0569	3	−6.31220	0.44329
1001	1	21.0569	4	−1.15549	−6.31220
1002	1	15.0647	0	0.00000	−1.15549
1002	1	15.0647	1	0.40947	0.00000
1002	1	15.0647	2	1.82238	0.40947
1002	1	15.0647	3	−2.58017	1.82238
1002	1	15.0647	4	0.42312	−2.58017

dat3

id	trt	x0	time	val	prevval
1001	1	21.0569	0	0.00000	0.00000
1001	1	21.0569	1	2.46554	0.00000
1001	1	21.0569	2	0.44329	2.46554
1001	1	21.0569	3	−6.31220	0.44329
1001	1	21.0569	4	−1.15549	−6.31220
1002	1	15.0647	0	0.00000	0.00000
1002	1	15.0647	1	0.40947	0.00000
1002	1	15.0647	2	1.82238	0.40947
1002	1	15.0647	3	−2.58017	1.82238
1002	1	15.0647	4	0.42312	−2.58017